

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

793

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe MARGULIÈS

Né le 16 juillet 1907, Roman (Roumanie)

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE
DE
LA MIGRAINE

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

044.7

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe MARGULIÈS

Né le 16 juillet 1907, Roman (Roumanie)

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE
DE
LA MIGRAINE

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SEZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur)... Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique médicale.	ABRAMI.	Clinique obstétricale.	LE LORIER.
	AUBERTIN.		LÉVY-SOLAL.
	BRULÉ.		METZGER.
	CHIRAY.	Clinique chirurgicale.	BASSET.
	DUVOIR.		CADENAT.
Clinique obstétricale.	HARVIER.		HEITZ-BOYER.
	LIAN.		MOCQUOT.
	ÉCALLE.		MOURE.
	GUÉNIOT.		SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Avec l'expression de mon affection,
témoignage de reconnaissance pour tout
ce qu'ils ont constamment fait pour moi.*

A MES FRÈRES ET SOEURS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Faible témoignage de reconnaissance
pour le grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

- M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).
M. LE PROFESSEUR CASTAIGNE, directeur de l'École
de Médecine de Clermont-Ferrand.
M. LE DOCTEUR PETIT (*in memoriam*), chirurgien de
l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand.
M. LE DOCTEUR BABONNEIX, médecin des Hôpitaux.
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ, chirurgien
des Hôpitaux.
M. LE DOCTEUR LESNÉ, médecin des Hôpitaux.
M. LE DOCTEUR LAUBRY, médecin des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE PARIS
ET DE CLERMONT-FERRAND

ÉTUDE PATHOGÉNIQUE DE LA MIGRAINE

Avant-propos.

La question de la migraine est l'un des exemples les plus frappants de l'intrication et de la ramification extrême des problèmes de la pathologie. Ce syndrome si banal en apparence soulève d'innombrables questions relevant des domaines les plus divers de la médecine. Sa solution ne pourra être complète que le jour où l'on saura répondre à toutes ces questions et ce jour ne semble pas proche. Si l'on se donne la peine de les examiner, on constate cette même ramification de toutes les questions de la pathologie. Nous verrons d'ailleurs dans le courant de ce travail que tous les grands problèmes de la pathologie se réduisent finalement à quelques points d'interrogation, relativement peu nombreux.

Le but essentiel de ce travail est de souligner les liens qui attachent la question de la migraine à la pathologie générale, montrer les particularités pathogéniques de ce syndrome, tout en cherchant des analogies avec d'autres syndromes similaires. Il semble que pendant ces dernières années, l'expérimentation

et la clinique aient apporté de nombreux faits nouveaux dans le domaine de la migraine et dans les domaines limitrophes. On est bien entendu très loin de pouvoir fournir une explication satisfaisante et certaine sur le mécanisme de production de cette maladie, mais on a bien l'impression que le problème se circonscrit de plus en plus.

Après avoir sommairement caractérisé le syndrome migraine (I), nous envisagerons successivement les divers aspects du problème pathogénique et nous chercherons la parenté de la migraine avec les algies vasculaires cérébrales (II), avec les algies méningées (III), avec les syndromes de perturbation de la pression intracrânienne (IV). On envisagera ensuite le rôle du sympathique et du pneumogastrique dans sa production (V), de même que ses rapports avec les troubles du trijumeau (VI). Le rôle du facteur digestif sera particulièrement étudié parmi les causes générales (VII). Nous insisterons aussi sur la sensibilisation dans son mécanisme de production (VIII) et nous rappellerons les travaux récents sur les substances génératrices de migraine (IX).

Après avoir étudié ces points qui nous semblent les plus importants, nous résumerons les faits qui doivent être retenus actuellement et qui interviennent dans la pratique (X). Certes, le problème de la migraine n'a pas l'importance primordiale sociale ni même individuelle de certaines questions de la médecine, comme par exemple celui d'un syndrome voisin, l'épilepsie. Ce n'est pas tant par elle-même

que la migraine importe, mais par tous les faits sur lesquels elle est susceptible de jeter une lumière. Nous verrons que ces faits sont nombreux, de même que, comme nous l'avons dit, nombreux sont les problèmes dont la solution sera nécessaire avant de savoir expliquer la migraine.

I

Le syndrome migraine.

La terminologie actuelle des syndromes sensitifs subjectifs est des plus vagues. Elle le devient encore plus lorsqu'on l'applique aux algies intracrâniennes. Celles-ci portent en effet un nom général : céphalée ou céphalalgie. Comme on sait, migraine n'est pas synonyme de céphalée. Les migraines constituent une classe distincte de céphalées ; il s'agit donc de préciser ses caractères différentiels.

Le mot migraine provient du terme *hémicranie*, ce qui montre bien qu'il s'agit d'un syndrome qui n'intéresse que la moitié du crâne. Ce serait donc une céphalée unilatérale. Nous verrons en effet qu'une catégorie de migraines correspond strictement à cette définition.

Un autre caractère, moins constant, mais d'importance primordiale est la coexistence de certaines autres manifestations neurologiques paroxystiques : convulsions, paresthésies et surtout troubles oculaires (scotome scintillant). Cette catégorie constitue ce que les auteurs anciens appelaient la *migraine accompagnée*. L'importance de ces manifestations secondes est con-

sidérable, aussi bien au point de vue clinique que pour l'étude pathogénique. Il semble bien en effet que ces phénomènes objectifs ou subjectifs ne constituent pas des coïncidences, mais qu'ils sont dûs à la même cause et se produisent par le même mécanisme que la douleur migraineuse elle-même. Au point de vue du diagnostic, leur constatation sera une garantie qu'il s'agit bien d'une migraine.

Un autre caractère de la migraine est son évolution par paroxysmes. Une céphalée continue, même unilatérale, n'est pas une migraine. Celle-ci procède par accès de plusieurs jours ou survient par crises isolées parfois assez régulièrement rythmées. Quelquefois la migraine cède au sommeil et si elle survient le lendemain, elle ne se manifeste pas immédiatement au réveil. Ce n'est pas la continuation de la même migraine, c'en est une autre qui survient.

Nous pensons donc que la migraine peut être délimitée de la façon suivante : c'est *une céphalée paroxystique, unilatérale, s'accompagnant souvent d'autres manifestations neurologiques objectives ou subjectives*. Ce n'est certes pas une définition du syndrome migraine, c'est simplement l'énumération des principaux caractères qui permettent de le distinguer des autres céphalées.

De nombreuses variétés cliniques ont été décrites de la migraine. Nous ne pouvons insister ici sur toutes ces formes. Celles qui sont importantes pour la pathogénie seront examinées dans le courant de ce travail.

En qualifiant la migraine de syndrome, nous anti-

cipons un peu sur nos conclusions. Il nous semble en effet qu'il existe plusieurs catégories de migraines et que toutes ne peuvent être attribuées à la même pathogénie. Force nous est donc d'admettre que la migraine ne constitue pas une maladie autonome, mais bien un syndrome pouvant être déterminé par les causes les plus diverses. Nous verrons par la suite qu'il existe cependant une maladie migraineuse ou, si l'on veut, une migraine « essentielle » dont la cause nous échappe.

II

Les algies vasculaires cérébrales.

Le problème fondamental de la migraine (et celui d'ailleurs de toutes les céphalées) est celui du lieu de production de la douleur. Il faut admettre tout d'abord que c'est une douleur intra-cranienne. Mais à l'intérieur du crâne se trouvent des organes nerveux appartenant au système nerveux central dont il est convenu d'admettre qu'il n'a pas de sensibilité propre. On sait que lorsqu'on porte une excitation sur une zone du cerveau, la douleur est perçue au niveau de l'organe dont la sensibilité se localise à l'endroit excité. Nous pensons qu'on peut éliminer d'emblée le tissu nerveux lui-même comme lieu de production de la douleur. Il reste deux grands territoires : les vaisseaux cérébraux et les méninges. Nous étudierons dans ce chapitre la sensibilité des vaisseaux du cerveau.

On sait que les vaisseaux possèdent, en dehors d'une sensibilité inconsciente, réflexogène, une sensibilité douloureuse consciente (Héger). Les travaux de Tinel ont montré que les vaisseaux peuvent être le siège d'algies variées, localisées aux points les plus

divers de l'organisme. Le stimulus qui déclanche ces algies vasculaires est le plus souvent la distension des parois des vaisseaux. D'ailleurs Tinel a décrit une céphalée à l'effort par distension des veines intracraniennes.

Dans la migraine proprement dite, des modifications vasculaires ont été décrites depuis longtemps. Ces modifications trouvées ou supposées sont de deux sortes : une ischémie cérébrale et une dilatation des vaisseaux méningés, en particulier de la méningée moyenne. Ce dernier phénomène a été particulièrement étudié par Bromwell et appliqué au traitement chirurgical de la migraine par Dickerson.

Au premier abord, ces modifications vasculaires peuvent sembler paradoxales. La migraine pourrait être due aussi bien à la dilatation qu'à la constriction. Cependant, il peut se faire que ces variations de sens inverse constatées dans deux territoires distincts soient dues à un même processus. Ungar a montré que l'excitation du sympathique ou l'injection d'adrénaline ne produisent pas le même effet dans la circulation cérébrale et dans la circulation dure-mérienne. En effet, la circulation de la dure-mère est tributaire de la carotide externe dont les branches font de la constriction sous l'influence d'un des stimuli ci-dessus, tandis que les vaisseaux du cerveau, venant de la carotide interne ou de la vertébrale, ne réagissent pas ou font plus volontiers de la dilatation. Nous verrons plus loin qu'il y a des conditions se rapprochant plus de celles de la migraine dans les-

quelles il existe également des modifications vasculaires inverses.

D'ailleurs, comme l'a montré Lichwitz, la distension, comme l'ischémie, sont des stimuli « adéquats » pour la production de douleurs dans les organes pourvus de musculature lisse. Il se pourrait donc que certaines migraines soient dues à une ischémie cérébrale, d'autres à une distension des artères méningées.

Muck a insisté sur un déséquilibre spécial du système vasomoteur chez les migraineux. Il met en évidence ce déséquilibre de la façon suivante : On applique une solution d'adrénaline sur la muqueuse nasale, puis on fait un trait avec l'extrémité d'un appareil mousse, une sonde cannelée par exemple. On constate alors, dans les conditions normales, l'apparition d'une ligne rose. Chez les migraineux, par contre, l'excitation mécanique de la muqueuse adrénalinée fait apparaître, et seulement du côté habituel de la migraine, une blanche.

La crise de migraine est d'ailleurs souvent accompagnée de phénomènes vasomoteurs périphériques de signe variable. D'après Du Bois-Reymond il existe souvent une pâleur de la face avec baisse de température au niveau du conduit auditif externe du côté atteint. Cornil a signalé la coexistence d'une maladie de Raynaud avec la migraine. Cürschmann a décrit l'alternance avec l'angine de poitrine. Dandy a décrit, plus récemment la vaso-dilatation intense de la face avec injection des conjonctives, tuméfaction de la

muqueuse nasale, etc., toujours du côté de la migraine.

Quant à l'existence de la vasoconstriction cérébrale, il en existe surtout des preuves indirectes : en effet, les diverses manifestations de la migraine accompagnée sont considérées par le plus grand nombre des auteurs comme dues à un processus ischémique passager. Tel fut déjà l'opinion de Charcot. C'est l'avis de Claude, de Laignel-Lavastine, etc.

Plus directe est déjà la constatation d'une vasoconstriction rétinienne à l'ophtalmoscope. Cette vasoconstriction a été vue, entre autres auteurs, par Cürschmann, par Mme Weissman, etc., mais elle n'a pas été retrouvée par Claude, Lamache et Dubar.

Bien que les faits que nous venons d'examiner ne soient pas parfaitement prouvés, il nous semble qu'on peut conclure à la possibilité d'un processus vasculaire dans le mécanisme de production de certaines migraines. La modification vasculaire perçue constituerait l'algie vasculaire cérébrale, phénomène essentiel de la migraine. D'après Pasteur-Vallery-Radot et Hamburger, ce n'est que la première phase de la migraine qui serait constituée par l'angiospasme cérébral. Il est bien possible, en effet, que la seconde phase soit celle d'une dilatation.

III

La migraine, algie méningée.

On sait que dans la théorie, déjà partiellement périmée de Lennander, les viscères n'auraient pas de sensibilité propre, mais seules les séreuses qui les entourent pourraient transmettre des sensations au système nerveux central. Nous venons de voir que les vaisseaux peuvent également constituer des territoires réceptifs aux diverses sensations. D'ailleurs pour tous les autres organes que le cerveau, il existe certainement une sensibilité propre, en dehors de celle des séreuses et des vaisseaux. Mais ceci n'appartient pas à notre sujet.

Nous avons éliminé le tissu nerveux lui-même comme source de la douleur migraineuse ; nous avons vu les vaisseaux, nous allons envisager maintenant les méninges comme point d'origine de l'excitation douloureuse.

Les méninges, comme toutes les séreuses, possèdent une innervation sensitive. Tournade et Malméjac ont montré que l'excitation de la pie-mère détermine une décharge d'adrénaline et une hausse

de la tension artérielle. La pie-mère peut donc être le point de départ des réflexes vasculaires.

Le problème de la migraine, en tant qu'algie méningée, est d'ailleurs connexe à un certain nombre d'autres questions. Si l'on admet, en effet que c'est la pie-mère qui se trouve excitée, il faut mettre en cause un rôle sensible d'ailleurs problématique, du sympathique. Si, au contraire, c'est la dure-mère qui réagit, le nerf transmetteur de la migraine doit être le trijumeau.

Il y a lieu de se demander encore quelle peut être la nature du stimulus qui déclanche la migraine. Il semble bien que les méninges réagissent aux variations de la pression du liquide céphalo-rachidien et aux excitants mécaniques. Tous ces points seront repris ultérieurement.

*
* *
*

Qu'il existe des céphalées d'origine méningée, le fait est certain. Elles sont généralement dues à des modifications de la tension intracrânienne. Il est cependant difficile d'expliquer la production de céphalées unilatérales par le même mécanisme. Même en supposant l'oblitération du trou de Monro et d'un des trous de Luschka, ce qui est une hypothèse toute gratuite, on sait que cela ne déterminerait pas une céphalée unilatérale, mais retentirait sur la pression intracrânienne globale.

L'hypothèse d'une algie méningée pour expliquer

la migraine est donc assez vraisemblable. Il n'y a qu'un cas où l'on peut l'admettre, dans celui d'une irritation localisée, donc unilatérale. Il s'agit de s'entendre encore si de telles céphalées localisées peuvent être qualifiées de migraines.

IV

Perturbations de la pression intracrânienne.

La céphalée fait partie du cortège habituel des manifestations de l'hypertension intracrânienne. Il s'agit cependant là d'une céphalée bilatérale, continue et dont les signes neurologiques concomitants ont un tout autre caractère. Cependant, en 1913, Auerbach supposa que le facteur prédisposant à la migraine était une disproportion entre le volume intracrânien et celui du cerveau : ce qui en fin de compte se réduit à une étiologie par hypertension intracrânienne.

Pour concilier cette théorie avec l'allure paroxystique de la migraine, certains auteurs, dont Loewenthal supposent une augmentation passagère de la pression du liquide céphalo-rachidien. Le mécanisme de cette brusque augmentation de pression est diversement interprété par les auteurs. D'après Spitzer, il s'agit de la fermeture subite et passagère du trou de Monro. Cependant, Kennedy pense que ce mécanisme simpliste est insuffisant et suppose que dans la migraine les méninges sont le siège d'une congestion suivie d'œdème.

Si l'on admet cette interprétation, tout se réduit finalement à un problème vasomoteur, ainsi que nous l'avons posé dans un des chapitres précédents. La congestion, puis l'œdème sont la conséquence d'un désordre vasomoteur de la pie-mère. La circulation de celle-ci semble être régie par les mêmes lois que celle de cerveau.

Un autre facteur pourrait être une anomalie passagère de la sécrétion du liquide céphalo-rachidien. On sait que celui-ci est sécrété au niveau des plexus choroïdes richement vascularisés. Tinel pense que des troubles vasomoteurs des plexus choroïdes peuvent influencer dans une mesure importante la sécrétion du liquide céphalo-rachidien. Il se peut donc qu'une vasodilatation de ce plexus détermine brusquement une hypersécrétion, d'où hypertension intracranienne.

Sans même admettre un mécanisme vasomoteur intermédiaire, on peut accepter que le système nerveux règle directement la sécrétion de liquide au niveau des plexus choroïdes. Une perturbation du mécanisme nerveux sécrétoire pourrait alors être cause d'hypertension et partant de migraine.

Notons que Sicard n'a pu retrouver, au cours d'une étude systématique, cette prétendue hypertension intracranienne des migraineux, sauf dans quelques très rares cas.

*
* *

Ce n'est pas seulement l'hypertension, mais aussi

l'hypotension du liquide céphalo-rachidien peut être cause d'une algie intracrânienne. Les céphalées dues à cette cause ont été bien étudiées par Tinel qui attribue à une vasoconstriction des plexus choroïdes l'hyposécrétion du liquide.

A toutes ces conceptions on peut opposer l'argument que nous avons examiné précédemment, c'est de ne pas pouvoir expliquer l'unilatéralité de la douleur. L'explication de ce caractère nécessite absolument l'intervention d'un mécanisme nerveux localisé dans un domaine défini.

Rôle du sympathique et du pneumogastrique.

Quelle que soit la cause immédiate de la migraine, modification vasomotrice ou excitation des méninges, cette cause est elle-même la conséquence d'une intervention nerveuse. Nous allons examiner dans les pages qui suivent la voie empruntée par l'influx nerveux générateur de la migraine.

Dans ce chapitre nous insistons sur les rapports de la migraine avec le sympathique et le pneumogastrique. Ces rapports sont, semble-t-il, des plus importants et reposent sur des faits cliniques et thérapeutiques non négligeables.

*
* *
*

C'est sans doute Thoma Jonnesco qui pratiqua, en 1900, la première opération sympathique dans la migraine. Après résection bilatérale du sympathique cervico-thoracique, l'auteur constata tout d'abord la disparition des crises puis leur réapparition mais avec une fréquence moindre. En 1921, Debrez pra-

tiqua chez une migraineuse la résection du ganglion cervical supérieur associée à une sympathectomie périartérielle de la carotide interne. L'opération a eu pour conséquence une amélioration considérable. La sympathectomie péricarotidienne a donné de bons résultats à Witzel. Sicard et Lermoyez pratiquèrent, sans résultats appréciables, la résection du plexus sympathique de la temporale superficielle.

Les observations les plus récentes de Dandy sont tout à fait démonstratives. Cet auteur a montré que l'ablation du ganglion étoilé est indispensable au succès thérapeutique. Cependant les cas de Dandy sont critiqués par Pasteur Vallery-Radot et Hamburger qui pensent qu'il ne s'agissait pas de véritables migraines.

Ces auteurs pensent néanmoins que le sympathique joue un rôle important dans la pathogénie de la migraine. Dans leur conception, la première phrase de la migraine serait l'expression d'un angiospisme cérébral, probablement déclenché par l'excitation unilatérale du sympathique.

Jusqu'à ces dernières années, le problème de la vasomotricité cérébrale est resté, en effet, irrésolu. Les auteurs classiques, Brachet (1937), Claude Bernard (1852), Van der Becke Callenfels (1855) ont constaté que l'excitation du sympathique provoquait une vasoconstriction du cerveau. Telle fut également l'opinion de Nothnagel, de François Franck, etc. Par contre, un certain nombre d'auteurs : Schulz (1866), Riegl et Jolly (1871), Roy et Sherrington (1890) et

plus récemment Florey (1925), Magnus et Jacobi (1925), Bremer (1928) soutiennent que l'excitation du sympathique est sans effet sur les vaisseaux du cerveau.

Un certain nombre d'auteurs modernes sont arrivés à des conclusions intermédiaires : Forbes et Wolff (1928) ont montré que le sympathique détermine bien une vasoconstriction, mais elle est légère. Tinel, dans une série de travaux montre que la circulation cérébrale semble posséder une sorte de mécanisme régulateur qui empêche les modifications vasomotrices brusques et intenses. Tinel et Ungar (1933) ont étudié de près ce mécanisme régulateur et ont constaté que l'excitation du sympathique ou l'injection d'adrénaline peuvent produire un effet vasoconstricteur typique dans trois conditions : a) section des fibres post-ganglionnaires du sympathique cervical ; b) préparation de l'animal par une substance sympatholytique : ergotamine, yohimbine ou peptone et c) section ou paralysie des nerfs sino-carotidiens de Hering.

D'autres travaux, en particulier ceux de Riser et Sorel ont montré que l'excitation directe des vaisseaux du cerveau peut déterminer des spasmes localisés.

La localisation anatomique des nerfs vasculaires du cerveau est assez bien connue grâce aux travaux anciens de François-Franck et ceux plus récents de Wilder Penfield. La plupart proviennent de la chaîne sympathique cervicale (certains passent par le nerf

vertébral de François-Franck), d'autres prennent origine des nerfs craniens (III, VI, IX, X, XI, XII). Cette disposition montre bien que la sympathectomie doit être très large pour être efficace. Elle doit notamment comporter toujours l'ablation du ganglion stellaire.

Quant à la nature de l'intervention du sympathique, nous y reviendrons dans notre dernier chapitre, après avoir passé en revue tous les facteurs.

L'action du *pneumogastrique*, assez peu étudiée, doit être prise en considération en raison de l'existence de certains réflexes digestifs capables de déclencher les migraines ainsi que nous le verrons dans un des chapitres prochains.

VI

Rôle du trijumeau.

On sait que le trijumeau est le nerf sensitif de toute la surface intracrânienne : dure-mère, tissu osseux, etc., et qu'il partage l'innervation sensitive des téguments du crâne avec le grand nerf sous-occipital d'Arnold et avec quelques branches du plexus cervical.

Il est donc tout à fait naturel qu'on ait pensé à ce nerf dans le mécanisme de production de la migraine. Déjà Tissot, en 1813, attribuait la migraine à une névralgie sus-orbitaire. Plus justement, F. Lévy a émis l'hypothèse que la migraine était une algie atteignant les branches intracrâniennes du trijumeau. D'après Babonneix et David, la migraine ne serait pas une névralgie, mais une radiculalgie du trijumeau, ainsi qu'en témoigne l'exacerbation par la toux et l'éternuement qui est considéré comme un signe important d'atteinte radiculaire.

Par contre, Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier ont montré les différences fondamentales entre la migraine et les névralgies du trijumeau. D'ailleurs, comme l'a déjà dit Gilles de la Tourette, les malades

eux-mêmes distinguent aisément les crises de migraine de celle de la névralgie, lorsque fortuitement il y a une coïncidence des deux.

Bien que la nature névralgique de la migraine ne puisse être soutenue, il est incontestable que le trijumeau joue un rôle très important dans le mécanisme de la migraine. Des chirurgiens, comme H. Cushing, Morrisson-Davies, etc. ont montré que la section des branches de trijumeau abolit à coup sûr toutes les céphalées qu'elles soient migraineuses ou non. Ces auteurs ont constaté que lors de la gassérectomie, on provoque chez les opérés une céphalée qui est sans doute due à la déperdition de liquide céphalo-rachidien à la suite de la trépanation. Mais, chose significative, cette céphalée est unilatérale et siège du côté opposé à l'intervention ; tout se passant comme si la gassérectomie avait empêché les malades de sentir leur céphalée.

Les trois observations publiées par Wilder Penfield sont plus directement démonstratives pour le rôle certain du trijumeau dans la migraine. Cet auteur a constaté que les migraines qui résistent à la sympathectomie cervicale peuvent être guéries par une neurotomie rétro-gassérienne partielle (section des branches supérieures).

Un des faits les mieux établis de la question de la migraine est donc le rôle conducteur centripète du trijumeau pour les sensations migraineuses. Comme disent Pasteur Vallery-Radot et Hamburger, le trijumeau n'explique pas, par contre les concomitants

neurologiques des migraines. Le trijumeau conduit simplement les sensations conscientes ou, plus exactement, transforme en données conscientes douloureuses des modifications intra-craniennes encore mal connues qui, elles, constituent le véritable substratum de la migraine.

VII

Facteurs digestifs.

Le rôle des troubles digestifs dans la pathogénie des migraines a été souligné par de nombreux auteurs. On a signalé la fréquence de la constipation, de la ptose viscérale, de l'appendicite chronique et surtout des affections hépato-biliaires chez les migraineux. On a même signalé des cas, en particulier les auteurs américains, où une intervention chirurgicale (appendicectomie, cholécystectomie, etc.) entraînait la guérison du syndrome migraineux.

Ce sont surtout les affections hépato-biliaires qui ont retenu l'attention des auteurs. Chauffard et, plus récemment, Chiray et Triboulet, Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier, Faroy, etc., ont insisté sur la fréquence de la migraine chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique et surtout chez ceux qui font des petites rétentions biliaires. Les migraines ainsi produites seraient susceptibles de guérir par le drainage médical de la vésicule biliaire.

Les troubles digestifs si fréquents dans la migraine sont intimement liés à la notion de *sensibilisation* sur laquelle nous allons insister dans un instant. D'après

Diamond, l'insuffisance hépatique est un facteur permettant à certaines substances de passer dans le sang. Par contre, selon Pasteur Vallery-Radot et Benassy, la sensibilisation agirait à l'aide de troubles digestifs qu'elle provoque et ce sont les troubles digestifs à leur tour qui provoquent la migraine. Nous verrons plus loin ce qu'il convient de penser de ces diverses conceptions.

Les troubles digestifs semblent pouvoir provoquer la migraine de deux façons : 1^o par la rétention de substances toxiques ; 2^o par un réflexe passant par le pneumogastrique. Il est certain que de tels réflexes peuvent se produire, ainsi qu'en témoigne l'existence de vomissement dans certains accès de migraine. Il est impossible de choisir entre ces deux mécanismes ; il est vraisemblable que chacun d'eux intervient selon les cas.

VIII

La sensibilisation dans la migraine.

C'est Pagniez, Pasteur Vallery-Radot et Nast qui, en 1920, reconnurent les premiers l'origine anaphylactique de certaines migraines. Cette notion qui a paru tout d'abord des plus simples se compliqua progressivement. Les travaux des auteurs américains ont en effet montré combien la notion clinique de l'anaphylaxie est difficile à faire cadrer avec les faits expérimentaux. C'est ainsi qu'est née la conception des maladies *allergiques*, développée en Amérique, à l'aide surtout de la méthode des cuti-réactions. La doctrine allergique s'est développée en même temps que la notion de l'anaphylaxie alimentaire. Cette dernière repose sur l'hypothèse que, dans certaines conditions, le tube digestif laisse passer des substances pouvant jouer le rôle d'antigènes. On sait que normalement les substances protéiques se trouvent décomposées jusqu'à l'état d'acides aminés. Or, il se peut bien qu'un tube digestif à muqueuse anormalement perméable ou à ferments insuffisants laisse passer des fragments protéiques plus grands qui peuvent jouer le rôle d'antigènes.

Le mode de pénétration de la substance sensibilisante, ainsi que le montrent les nombreuses observations de W. Vaughan, est toujours le tube digestif. Les substances sensibilisantes sont, en principe, variables avec chaque sujet. D'après Pagniez, les aliments qui sont le plus souvent en cause sont les suivants : le froment, le lait, le haricot, le chocolat, le porc, l'œuf, l'oignon, la banane, etc. De très nombreuses autres substances ont été reconnues nocives dans des cas particuliers. Il en est ainsi des fruits et souvent, pour le même malade c'est un seul fruit. Plus encore, dans une observation de Pasteur Valéry-Radot et Benassy, le malade était sensible au raisin et ainsi que l'expérience thérapeutique a montré seulement à la peau du raisin.

L'interrogatoire détaillé des malades et la pratique des cuti-réactions permet de retrouver la substance sensibilisante dont la suppression dans le régime alimentaire permet de guérir la migraine dans un bon nombre de cas. Sur les 63 malades de Vaughan, les résultats ont été excellents chez 25 d'entre eux, satisfaisants chez 7 et la méthode a échoué chez 21.

Malgré tout ce que cette méthode a de précis en apparence, ses résultats ne sont guère supérieurs à ce que donne la peptonothérapie préprandiale, préconisée il y a plus de 14 ans par Pagniez, Pasteur Valéry-Radot et Nast.

D'ailleurs il semble bien que le rôle de la sensibilisation soit bien plus complexe qu'on ne se le

représente. Nous verrons dans le chapitre suivant qu'il est bien possible que la migraine soit déclanchée par une substance spécifique et c'est la production de cette substance qui est le résultat du choc allergique. D'ailleurs, comme le dit Pagniez, ce problème s'est déplacé depuis quelques années : ce qu'il faudrait savoir c'est « pourquoi et comment un organisme devient apte à se sensibiliser. Et là nos données se perdent dans les brumes de la chimie et de la physico-chimie, brumes que ne perce encore aucun rayon vraiment puissant ».

IX

Les substances génératrices de migraines.

Pendant ces dernières années, certains auteurs se sont occupés tout particulièrement des substances organiques, pouvant se former dans l'organisme, dont l'administration pouvait déterminer un accès de migraine. Nous allons étudier ces corps et nous verrons les conclusions qui se dégagent de leur étude.

Il y a longtemps on a supposé que la *sécrétion hypophysaire* pouvait jouer un rôle dans le déterminisme des crises de migraine. Les données expérimentales et cliniques sont d'ailleurs assez contradictoires à ce sujet. Nous n'en rappellerons que les plus récentes. Carnot Caroli et Cachera ont signalé, en 1932, que l'injection d'extrait de lobe postérieur d'hypophyse pouvait amener la sédation rapide des phénomènes migraineux. Notons que ceci est en contradiction avec ce que prétendaient certains auteurs plus anciens pour lesquels la migraine était due à une hypersécrétion hypophysaire. Cependant, dans les cas de Carnot, Caroli et Cachera les faits paraissent nets. Les auteurs éliminent une action indirecte de l'hypophyse par drainage vésiculaire et pensent que l'hypophyse agi-

rait par l'intermédiaire de la pression du liquide céphalo-rachidien ou de la circulation cérébrale. Les travaux de Loeper, Patel et Lemaire ont montré que l'extrait rétropituitaire détermine une hypertension du liquide céphalo-rachidien. D'autre part, Becht et Matill, Roberts, puis Ungar ont montré que cet extrait a une action constrictrice sur les vaisseaux du cerveau.

Des travaux tout à fait récents de Drouet, L. Mathieu et Colleson ont montré que les migraineux éliminent pendant la crise un excès de principes hypophysaires dans l'urine. Il est assez difficile de trouver une explication concordante à tous ces faits. Nous y reviendrons dans un instant.

Nous n'insistons pas sur l'intervention indirecte de l'hypophyse dans la pathogénie de la migraine par ses augmentations de volume passagères. Le fait semble bien se produire dans certains cas spéciaux, comme les migraines menstruelles. Ces malades posséderaient également des anomalies radiologiquement visibles de la selle turcique (Thomson).

Une autre substance dont l'action « migrainogène » a été mise en évidence est l'*histamine*. Dölken, puis Pickering et Hess ont montré que l'injection de petites doses d'histamine produit une céphalée intense. Or, l'action de l'histamine sur les vaisseaux cérébraux est l'opposée de celle de l'extrait hypophysaire : elle produit une vasodilatation, ainsi que le montrent les travaux de Forbes, Wolff et Cobb et de Weiss et Lennox.

Tout récemment, Oriel a mis en évidence dans les urines de malades atteints de manifestations allergiques une protéose qu'il appela la substance P. C'est ce corps qui serait directement responsable des accidents pathologiques de la sensibilisation. Jausion, à la suite de Gaté et ses élèves a retrouvé la substance P dans l'urine des migraineux.

Tout cet ensemble de faits, bien que fort confus, montre néanmoins que la migraine peut être due à ce que le foie laisse passer certaines substances (protéoses, histamine, tyramine, etc.) ayant une action sur les vaisseaux cérébraux. Tel est tout au moins l'avis de Diamond. Les travaux actuellement en cours de Loeper et de ses collaborateurs sur le métabolisme des imidazols (l'histamine est un dérivé de l'imidazole) éclairciront peut-être le problème.

X

Les diverses possibilités pathogéniques.

Après avoir passé en revue les différents facteurs qui interviennent dans le mécanisme de production des accès migraineux, nous allons les discuter rapidement pour dégager, dans la mesure du possible, la part respective de chacun d'eux. Il est tout à fait vraisemblable qu'à la base de la migraine il existe un mécanisme commun, mais très rapidement les possibilités se ramifient et on arrive obligatoirement à la conception de la migraine syndrome pouvant être due à des causes diverses.

A la base de la migraine il existe en effet une sensation douloureuse. Or, cette sensation douloureuse semble bien être conduite toujours par les branches du *trijumeau*. Nous pensons que c'est là le mécanisme fondamental, mais insuffisant à lui seul d'expliquer la migraine.

En effet quel est le processus qui donne naissance au niveau des terminaisons du *trijumeau* à cette sensation douloureuse. Là, comme nous l'avons vu, il peut s'agir de deux éventualités principales : la modification vasculaire ou l'excitation de la surface

méningée. A notre avis, l'essentiel est dans les deux cas la *modification vasculaire*. La surface méningée pourrait encore être excitée par les changements de la tension du liquide céphalo-rachidien mais la cause profonde de ce changement est peut-être aussi un phénomène vasomoteur des plexus choroïdes.

Le problème qui est incontestablement le plus difficile dans toute l'histoire pathogénique de la migraine est la cause de ces modifications vasculaires. Il ne suffit pas de dire que c'est le sympathique qui les met en œuvre, il faut encore savoir ce qui ébranle le sympathique lui-même. Or, là nous avons à choisir encore entre deux hypothèses principales :

- a) celle d'un réflexe d'origine périphérique quelconque, en particulier digestive ;
- b) celle d'une cause humorale attaquant directement les centres ou les terminaisons sympathiques.

A notre avis, les deux hypothèses sont également soutenables. Il est vraisemblable que la tension vésiculaire et les désordres digestifs divers retentissent sur le sympathique par la voie réflexe.

Nous avons cependant vu que la vasoconstriction cérébrale d'origine sympathique était normalement freinée par un appareil régulateur. Or, cet appareil régulateur peut être annihilé par certaines influences humorales dont Tinel et Ungar ont mis en évidence quelques-unes. Ces auteurs ont montré que le choc peptonique inhibait l'appareil régulateur. Les di-

verses substances génératrices de migraine ou les substances allergiques agiraient-elles de cette façon ? On ne saurait l'affirmer aujourd'hui, mais cela fait partie des possibilités.

Tel est, dans ses grandes lignes, le problème pathogénique de la migraine. On a vu qu'il est actuellement possible d'en limiter les possibilités et éliminer un certain nombre de facteurs. Mais les problèmes qui restent sont parmi les plus ardues de la pathologie générale et nous ne sommes pas près de les résoudre.

Conclusions.

1° La migraine semble constituer un syndrome qui se distingue des autres céphalées par trois caractères principaux : unilatéralité, allure paroxystique et coexistence de certains phénomènes neurologiques objectifs ou subjectifs.

2° Le phénomène qui semble donner directement naissance à la douleur migraineuse est probablement le plus souvent une modification vasomotrice cérébrale ou méningée. Dans d'autres cas, la surface méningée peut être directement impressionnée par les modifications tensionnelles du liquide céphalo-rachidien.

3° Il semble que dans la majorité des cas, les modifications vasomotrices se produisent par le mécanisme sympathique. Celui-ci est encore fort obscur, en raison des particularités de la circulation cérébrale (existence d'un appareil régulateur).

4° Il semble à peu près certain que la sensation migraineuse produite par les processus ci-dessus est toujours conduite aux centres par la voie du trijumeau.

5° Les causes profondes des modifications vasculaires fondamentales de la migraine peuvent être de plusieurs ordres :

- a) réflexe déclenché par le tube digestif (tension vésiculaire) ;
- b) produits digestifs anormaux mis en circulation grâce à une déficience hépatique ;
- c) sensibilisation allergique ;
- d) troubles endocriniens.

6° Il est impossible d'attribuer à la migraine une pathogénie univoque. La sensation migraineuse passant par le trijumeau et déclenchée par des phénomènes vasomoteurs intracrâniens peut avoir comme causes des processus multiples parmi lesquels on ne peut faire actuellement un choix suffisamment judicieux.

Vu : le Président de la thèse,
LOEPER.

Vu : le Doyen,
ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUERBACH. — Le mal de tête, trad. fr. Paris, Vigot, 1913.
- BECHT et MATILL. — *Amer. Journ. of Phys.*, 1920, LI, 126.
- BERNARD (Claude). — *C. R. Soc. Biol.*, 1853, LXXVII, 107.
- BREMER (F.). — *Revue d'Oto-neuro-opht.*, 1928, VI, 297.
- CARNOT, CAROLI et CACHERA. — *Paris méd.*, 12 nov. 1932.
- CLAUDE, LAMACHE et DUBAR. — *Presse méd.*, 22 août 1928.
- CORNIL. — *Rapp. au VI^e Congrès intern. Neurol.*, 1925.
- DANDY. — *Bull. John Hopkin's Hosp.*, juin 1931.
- DIAMOND. — *Amer. Journ. Med. Assoc.*, nov. 1927.
- DICKERSON. — *Journ. of Nerv. Ment. Dis.*, janvier 1933.
- DOLLKEN. — *Munch. Med. Woch.*, 17 février 1928.
- DEBREZ. — *Ann. Soc. belge de Chir.*, 1922, XXIX, 210.
- DUBOIS-REYMOND. — *Arch. f. Anat. u. Phys.*, 1869, IV, 461.
- DROUET, MATHIEU, COLLESSON. — *Soc. Méd. Hôp.*, 8 déc. 1933.
- EULENBURG. — *Ziemssen's Handbuch*, 1877, t. II.
- FLOREY. — *Brain*, 1925, XLVIII, 43.

- FORBES et WOLFF. — *Arch. Neur. et Psych.*, 1928, XIX, 1057.
- FRANÇOIS-FRANCK. — *Trav. Inst. Marcy*, 1875, p. 306.
- GILLES DE LA TOURETTE. — *Semaine méd.*, 1896, p. 249.
- HALPHEN, MONBRUN et TOURNAY. — *Rapp. Congrès d'Oto-neuro-opht.*, mai 1929.
- HELLWIG. — *Arch. klin. Chir.*, 1924, CXXVIII, 261.
- KENNEDY. — *Intern. Clin.*, 1931, III, 200.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — *Pathologie du sympathique*. Paris, 1924, p. 583.
- LÉVY (F.). — *Rapp. au XX^e Congr. Neur. et Alién.*, août 1910.
- LOEPER, MOUGEOT et AUBERTOT. — *Progrès méd.*, 23 juin 1934.
- MUCK. — *Munch. Med. Woch.*, 1924, LXXI, 1749.
- PAGNIEZ. — *Presse méd.*, 28 oct. 1933.
- PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT et NAST. — *Presse méd.*, 3 avril 1919.
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — *Rapp. VII^e Réun. Neur. intern.*, mai 1925.
- PASTEUR VALLERY-RADOT et BENASSY. — *Nutrition*, 1931, I, 127.
- PENFIELD (W.). — *Zrch. Neur. and Psych.*, janv. 1932 ; *Transact. Amer. Acad. of Opht. and Otorh.*, 1932, XXXVII, 50.
- PICKERING et HESS. — *Brit. Med. Journ.*, 1933, p. 1097.
- RISER et SOREL. — *Presse méd.*, 9 août 1930.
- ROY et SHERRINGTON. — *J. of Phys.*, 1898, XI, 85.
- SICARD. — *Comm. au Congr. des Neur. et Alién.*, 1924.
- THOMSON. — *The Lancet*, 30 juill. 1932.

TINEL. — *La Sem. méd. des Hôp.*, 15 juillet 1929 ; *Nutrition*, 1933, III, 299.

TINEL et UNGAR. — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, 758.

UNGAR. — *Science méd. Prat.*, 1^{er} février 1934.

VAUGHAN. — *Amer. J. Med. Sciences*, juin 1933.

